



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|--|---|
| <p>(51) 国際特許分類 A61K 31/66, 31/675</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO00/38693</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03346</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月23日(23.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/370150 1998年12月25日(25.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 小池順造(KOIKE, Junzo)(JP/JP) 〒260-0853 千葉県千葉市中央区葛城3丁目8番1号 103号室 Chiba, (JP)</p> <p>船場由利子(FUNABA, Yuriko)(JP/JP) 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1丁目31番22号 S201号室 Kanagawa, (JP)</p> <p>榎橋正彦(TANAHASHI, Masahiko)(JP/JP) 〒569-1133 大阪府高槻市川西町2丁目16番15号 Osaka, (JP)</p> <p>岡崎誠二(OKAZAKI, Seiji)(JP/JP) 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1丁目31番22号 S404号室 Kanagawa, (JP)</p> | <p>伊東政俊(ITO, Masatoshi)(JP/JP) 〒235-0023 神奈川県横浜市磯子区森6丁目18番29号 Kanagawa, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>派付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54) Title: INTERLEUKIN-6 PRODUCTION INHIBITORS</p> <p>(54) 発明の名称 インターロイキン-6産生抑制剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Drugs effective in the prevention and treatment of diseases due to abnormal production of interleukin-6, which are interleukin-6 production inhibitors containing as the active ingredient methanobis-phosphonic acid derivatives and exhibit an inhibitory effect against the production of interleukin-6. These drugs can be expected to be effective in the prevention and treatment of diseases in which interleukin-6 participates, for example, thrombocytosis, inflammatory diseases, immune response disorders, osteoporosis, rheumatoid arthritis, hypercalcemia, multiple myeloma, cachexia and nephritis.</p> | | |

(57)要約

メタンピスホスホン酸誘導体を有効成分とするインターロイキン-6産生抑制剤であって、インターロイキン-6産生抑制効果を有し、インターロイキン-6の異常産生に起因する疾患の予防、治療に有効な薬剤を提供する。この薬剤には、インターロイキン-6が関与する疾患、例えば血小板増多症、炎症性疾患、免疫応答異常疾患、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、高カルシウム血症、多発性骨髄腫、悪液質、腎炎の疾病の予防、治療への効果が期待できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|--------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LK スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LR リベリア | SI スロヴェニア |
| AU オーストラリア | FR フランス | LS レソト | SK スロヴァキア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LT リトアニア | SL シェラ・レオネ |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LU ルクセンブルグ | SN セネガル |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LV ラトヴィア | SR スリランダ |
| BE ベルギー | GE グルジア | MA モロッコ | TD チャード |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴ |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MD モルドバ | TJ タジキスタン |
| BJ ベナン | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | MK マケドニア | TR トルコ |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサウ | ML マリ | TT トリニダード・トバゴ |
| CA カナダ | HR クロアチア | MN モンゴル | TZ タンザニア |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | MR モリタニア | UA ウクライナ |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MW マラウイ | UG ウガンダ |
| CH スイス | IE アイルランド | MX メキシコ | US 米国 |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MZ モザンビーク | UZ ウズベキスタン |
| CM カメルーン | IN インド | NE ニジェール | VN ベトナム |
| CN 中国 | IS アイスランド | NL オランダ | YU ユーゴスラヴィア |
| CU キューバ | IT イタリア | NO ノルウェー | ZA 南アフリカ共和国 |
| CY キプロス | JP 日本 | NZ ニュージーランド | ZW ジンバブエ |
| CZ チェコ | KE ケニア | PL ポーランド | |
| DE ドイツ | KG キルギスタン | PT ポルトガル | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | RO ルーマニア | |

明細書

インターロイキン-6 産生抑制剤

技術分野

本発明は、メタンピスホスホン酸誘導体、そのエステル、その塩、またはそれらのいずれかの水和物を有効成分とする、インターロイキン-6 産生抑制剤または血小板増加抑制剤に関する。

背景技術

サイトカインは、特に免疫応答、造血反応及び炎症反応などにおいて、主要な細胞間情報伝達を担う一群の液性因子の総称である。これまでに多くのサイトカインが同定され、その機能が解析されてきた結果、サイトカインの作用は発生、分化、恒常性維持等の生体の様々な機能に影響を及ぼし、サイトカインの異常な産生上昇が多くの疾患と深く関連していることが明らかになってきた。

中でも、インターロイキン-6 はB細胞の抗体産生細胞への最終分化を誘導するB細胞分化因子として1986年にそのcDNAが単離された[Hirano T. et al., *Nature*, 324, 73-76(1986)]。インターロイキン-6 はT細胞やB細胞、マクロファージなどの免疫系細胞の他、線維芽細胞、血管内皮細胞、ケラチノサイト、腎メサンギウム細胞等様々な細胞から分泌され、B細胞分化やT細胞の活性化、分化等免疫系に作用することが知られている[Hirano T. et al., *Immunol.Today*, 11, p 443-449(1990)]。またインターロイキン-6 はインターロイキン-3 と協調して、造血幹細胞を増殖させるほか[Ikebuchi K. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 84, p9035-9039(1987)]、血小板造血因子として巨核球の成熟を促し血小板の増加を誘導し[Ikebuchi K. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 86, p5953-5957(1989)]、また破骨細胞様多核細胞の分化を促す[Kurihara H. et al., *J.Immunol.*, 144, p4226-4230 (1990)] など、造血系に深く関与する。さらにa2-マクログロブリンやCRPなどの急性期タンパク質の誘導に働く[Woloski BMR. et al., *Proc.Natl.Acad.Sc i.*, 82, p1443-1447 (1985)] ほか、神経系の細胞増殖や分化にも関与する[Hiran

o T. et al., *Immunol.Today*, **11**, p443-449(1990)]など、極めて多様な作用を有している。

このように多機能を有するインターロイキン-6であるが、この過剰産生は各種疾患の発症や進行、維持に深く関与していることが明らかにされつつある。

例えば、閉経後骨粗鬆症患者の骨髄中ではインターロイキン-6のメッセンジャーRNAの発現が上昇している事が報告されている[Raston S.H., *J.Bone Miner.Res.*, **9**, p883-890 (1994)]。

また、慢性関節リウマチ患者の関節液中や滑膜組織の培養上清中にインターロイキン-6が多量に検出される事が知られている[Hirano T. et al., *Eur.J.Immunol.*, **18**, p1797-1801 (1988)] 他、全身性エリテマトーデスにおいてはB細胞からのインターロイキン-6の産生が促進しており、オートクライン的にB細胞を活性化しているとの報告がある[Umland SP. et al., *J.Immunol.*, **142**, p1528-1535 (1989)] など、自己免疫疾患への関与が考えられている。

更に、多発性骨髄腫においては、ミエローマ (myeloma) の増殖にインターロイキン-6が増殖因子として作用することが明らかにされており、[Kawano M. et al., *Nature*, **322**, p83-85(1988)]、[Klein B. et al., *Blood*, **73**, p517-526(1989)]、[Zhang XG., *J.Exp.Med.*, **179**, p1337-1342(1994)]、[Nishimoto N. et al., *J.Exp.Med.*, **179**, p1343-1347(1994)]、多発性骨髄腫の患者において、インターロイキン-6が骨芽細胞や、ストローマ細胞によって過剰産生されていると考えられている[Barille S., *Blood*, **U**, p3151-3159(1995)]、[Caligaris-Capio F. et al., *Blood*, **77**, p2688-2693(1991)]。

心房粘膜炎の患者では、腫瘍細胞から大量のインターロイキン-6が産生されている[Kanda T. et al., *Inter.J.Cardiol.*, **45**, p144-146(1994)]。

キャッスルマン(Castlman)症候群においては、肥大したリンパ節から大量のインターロイキン-6が産生されており、血清中のインターロイキン-6濃度がリンパ節の肥大や、高γグロブリン血症、血清中急性期蛋白レベルと相関することが報告されている[Yoshizaki K. et al., *Blood*, **74**, p1360-1367(1989)]。

また、炎症反応や腫瘍等に伴う悪液質にインターロイキン-6が関与していることが報告されており[Oldenburg HS. et al., *Eur.J.Immunol.*, **23**, p1889-189

4(1993)], [Yasumoto K. et al., Cancer Res., 55, p921-927(1995)], 更に腫瘍等に起因する高カルシウム血症にもインターロイキン-6 が深く関わっていることが示されている[Strassmann G. et al., Cytokine, 5, p463-468(1993)]。

原発性糸球体腎炎患者の尿中には健康人に比較して高値のインターロイキン-6 活性があり、腎メサングウム細胞の増殖因子になっている[Horii Y. et al., J.Immunol, 143, p3949-3955(1989)]。また、川崎病の患者においても、血清中及び尿インターロイキン-6 活性が上昇している[Ueno Y. et al., Clin.Exp.Immunol, 76, p337-342(1989)]。

乾癬の患者の血清中インターロイキン-6 濃度は著明に上昇しており、また、病変部のインターロイキン-6 のメッセンジャーRNA及び蛋白の発現が上昇している[Grossman RM. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 86, p6367-6371(1989)]。

インターロイキン-6 により増加が誘導される血小板は、止血機構の主役を演ずる血球成分の一つであり、骨髓組織中で前駆細胞である巨核球より産生される。巨核球は、その成熟過程に沿って、巨核芽球、前巨核球、巨核球および血小板産生巨核球に分類される。この血小板の造血過程においては、様々な液性因子、すなわち血小板造血因子が関わっており、その微妙なバランスにより、血液中の血小板数を常に一定に保っている。この血小板造血因子としては、たとえばインターロイキン-3、インターロイキン-7、インターロイキン-11、白血病阻因子(LIF)、エリスロポエチン、トロンボポエチンなども知られている。

健康人においては、末梢血中の血小板数は上記液性因子の働きなどにより、一定に保たれているが、何らかの原因でこのバランスが崩れたり、造血幹細胞に異常が生じると、末梢血中の血小板の数が異常に増加し、血小板増多症と呼ばれる状態に陥る。血小板増多症には原発性血小板血症、続発性血小板増多症、反応性血小板増多症等が含まれる。血小板増多症においては、持続する血小板の増多と、末梢における虚血、一過性の脳虚血等の血栓症状、および紫斑、皮下出血、鼻出血、血便、歯肉出血、頭蓋出血等の出血症状を伴い、時に心筋梗塞や脳梗塞といった大血管の梗塞という重篤な症状に発展する。

原発性血小板血症においては、その原因は骨髓組織内の血小板の前駆細胞のクローン異常である。原発性血小板血症の治療としては、アスルファン等のアルキ

ル化剤を用いた骨髄抑制療法が頻繁に用いられているが、アルキル化剤の長期投与による悪性腫瘍の発症が報告されている。また、アスピリン等を用いた血小板機能抑制療法も行われているが、出血症状を悪化させてしまう等の副作用が報告されており、いまだ満足な治療法は得られていない。

反応性血小板増多症は基礎疾患に付随して起こる二次的な血小板増多症であり、基礎疾患としては腫瘍、鉄欠乏、出血、急性炎症性疾患、あるいは慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、骨髄炎等の慢性炎症性疾患、骨粗鬆症、等が挙げられる。詳細な機序は不明な点が多いものの、出血、鉄欠乏等を原因疾患とする場合においてはエリスロポイエチンの活性上昇が主要因と考えられ、また慢性関節リウマチや腫瘍等を原因疾患とする場合においてはインターロイキン-6の産生亢進が主要因といわれており、血小板増多症の患者の血小板数と血清中インターロイキン-6濃度との間に正の相関が認められると報告されている。

以上のように、インターロイキン-6は様々な疾患の発病、進展、維持に深く関わっていると考えられ、従ってインターロイキン-6の産生を抑制する薬剤は上記に例される様々な疾患の治療薬及び/又は予防薬として極めて有用であることが期待される。現在までに例えばステロイド剤などがインターロイキン-6を含めたサイトカインの産生を抑制する薬剤として知られているが、消化器障害や、投与の中止による全身状態の悪化を高頻度に引き起こすなど問題点が多く、未だ満足のいくものは存在しないのが現状である。また、反応性血小板増多症の治療は、著しい血小板増多が長期間持続する場合や動脈硬化等の血栓症の危険因子を有している場合にアスピリン等の血小板機能抑制療法が行われるが、出血症状の悪化を引き起こすなど、未だ満足な治療法は得られていないのが現状である。

なお、インターロイキン-6の関与する上記に示す疾患は例としてあげたものであり、これらに限定されるものではない。

一方、ビスホスホン酸誘導体は骨吸収抑制効果を有することが知られており、その一部の化合物は腫瘍誘発性骨溶解、パジェット病及び骨粗鬆症における過剰な骨吸収を抑制する目的で既に医療用に使用されている。それらの化合物は例えば特開昭54-2341号公報、特開昭61-43196号公報、特開昭56-73091号公報、特開平2-288886号公報等に開示されている。

また、特公平8-26048号公報には、抗炎症効果、抗リウマチ効果、骨代謝疾患改善効果、インターロイキン-1産生・作用抑制効果、抗酸化効果を持つビスホスホン酸誘導体が開示され、特開昭59-42395号公報、特開平1-160993号公報にも抗炎症効果を有するビスホスホン酸誘導体が開示されている。これらに限らず、ビスホスホン酸誘導体の多くは抗炎症効果を持つことが知られており、例えば[Lawrence F., Arthritis and Rheumatism, 22, 340-346, 1979]にクロドロネート及びエチドロネートの抗炎症作用が示されている。

しかしながら、インターロイキン-6産生に対するこれらビスホスホン酸誘導体の効果は化合物の構造によって大きく異なる。例えばクロドロネートはマウスマクロファージ系細胞からのサイトカイン産生を抑制するが、エチドロネートにはこのような作用はなく、パミドロネートはサイトカインの放出を逆に増強させることが報告されている[Pannanen N. et al., Pharmaceutical Research, 12(6), 916-922, 1995]。また、アレンドロネートをパジェット病の患者に投与することにより、血清中のインターロイキン-6の濃度が上昇することが報告されている[Schweitzer DH. et al., J. Bone and Miner. Res., 10(6), 956-962, 1995]。このようにビスホスホン酸誘導体の、インターロイキン-6産生に対する効果はその構造の類似性や抗炎症作用の共通性にかかわらず、化合物により大きく異なっている。

また、特公平8-26048号公報に、サイトカインの一つであるインターロイキン-1産生抑制効果を有するビスホスホン酸誘導体が開示されている。しかしながら、各々のサイトカインは異なった独自の発現機構によって制御されており、このビスホスホン酸誘導体は他のサイトカインの産生に与える効果は明らかではなく、また、血小板増加抑制効果も明らかではなかった。

本発明は、上記目的に合致するインターロイキン-6の異常な産生を抑制して、上記に例される疾患の治療を行いうる新しいインターロイキン-6産生抑制剤を提供する点にある。

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらいずれかの水和物、を有効成分とするインターロイキン-6産生抑制剤または血小板増加抑制剤を提供する。インターロイキン-6以外に産生が抑制されるサイトカインとしては、腫瘍壊死因子(TNF)- α 、好中球遊走因子(特にインターロイキン8及び/あるいはGRO- α)、モノサイト遊走因子(MCP-1)なども挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

上記一般式(I)において示される化合物は、より具体的には以下の通りである。

A_rで表される非置換アリールはフェニル、置換アリールは例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、トリフルオロメチル及び/またはハロゲンにより、モノ若しくはポリ置換、例えばジ若しくはトリ置換されているフェニルである。

Het¹で表される、環炭素原子を介して結合されている、非置換または置換モノサイクリック5-もしくは6-員のモノアザアリール、ジアザアリール、またはチアザアリールは、好ましくは2-、4-若しくは5-イミダゾールイル、3-ピラゾールイル、4-チアゾールイル、2-、3-若しくは4-ピリジルからなる群から選ばれている基であって、無置換、または、低級アルキルにより置換されているものである。

Het²で表される環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている、非置換または置換モノサイクリック5-もしくは6-員のモノアザアリール、ジアザアリール、またはチアザアリールは、好ましくはピロールイル、イミダゾールイル、ピラゾールイル、チアゾールイル、またはピリジルからなる群から選ばれている基であって、無置換、または、低級アルキルにより置換されているものである。

環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている、非置換または置換ピサイクリックのモノアザアリール、ジアザアリール、またはチアザアリールは例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジル、好ましくはイミダゾ[1, 2-a]ピリジ

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

ン-3-イルである。

ハロゲンは、例えば、フルオロまたはブロモ、好ましくはクロロであるが、ヨードであってもよい。

アルキレンは、好ましくは低級アルキレンであり、そしてA_r-アルキルは、例えば、フェニル-低級アルキルであって、先に示したように、そのフェニル環内で置換されることが出来るものである。

C1-C8の直鎖または分岐鎖アルキルは例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-及びtert-ブチルであり、そして更に対応するペンチル、ヘキシル及びヘプチル基を含む。

C1-C8のアルコキシは、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、及びn-ブトキシであり、そして更に対応するペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ基を含む。

C1-C8のアルキルチオは、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ及びn-ブチルチオである。

低級アルキレンは、直鎖又は分岐鎖で、C1-C7アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、2-メチル-1、3-プロピレン、2、4-若しくは1、5-ジメチル-1、5-ペンチレンである。

低級という用語により修飾されている基または化合物は8個までの炭素原子を、好ましくは4個までの炭素原子を含む。

一般式(I)のAが-(D)b-(CH₂)_cであり、 $\cdot\cdot\cdot$ が単結合を示す場合、Dは硫黄、酸素、NR⁷ (R⁷は水素または炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す)、cは0~3の整数、bは0または1である。より好ましくはbおよびcは独立して0または1である。

さらに、R¹が水酸基またはトリアルキルシロキシ基(アルキル基は炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキルである)で、かつDが硫黄、酸素またはNR⁷ (R⁷は前記定義に同じ)でb=1の場合、c=0のものは化学的に不安定なため好ましくない。しかし、この場合でもcが1~3の整数のものは安定であり、好ましいものである。特に好ましいAの具体例としては、CH₂、CH₂CH₂、S、NH、

SCH_2 、 SCH_2CH_2 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 NHCH_2 、 O 、 OCH_2 などである。またフェニル基がAを介さずに(すなわち、 $b=c=0$ のケース)、メタンビスホスホン酸の炭素に直結する化合物も含まれる。またAが $-(\text{CH}=\text{CH})_d-\text{CH}=\text{}$ の場合とは、 $\cdot\cdot\cdot$ が二重結合であり、 R^1 が存在しない場合を意味し、ここでdは0または1である。

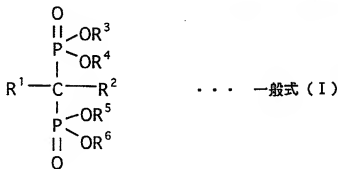
R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が表す炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。また、 R^1 がトリアルキルシロキシ基(アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである)である場合の、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルも同様である。

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が表す薬理学的に許容される陽イオンとしては、金属陽イオン、アンモニウム NR_4 (ただしRは水素または炭素原子数1～8の直鎖、または分岐鎖アルキル基である)等が挙げられる。特に好ましい金属陽イオンは、アルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなど、およびアルカリ土類金属類、例えばマグネシウム、カルシウムなどの陽イオンである。しかし他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などの陽イオンも本発明に含まれる。アンモニウムとしては、アンモニア、一級アミン、二級アミン、三級アミンのアンモニウムおよび四級アンモニウムである。これらとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ジプロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、イソブチルアミン、*t*-ブチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどが挙げられる。中でもナトリウム、カリウム、アンモニア、アルキルアミンの陽イオンが好ましい。

また $R^3\sim R^6$ において陽イオンは同一でも異なってもよく、また陽イオンと水素が混合したもの、例えば一陽イオン塩、二陽イオン塩、三陽イオン塩も本発明に含まれる。好ましくは、一般式(I)で示されるメタンビスホスホン酸誘導体は、 $R^3\sim R^6$ のすべてが水素からなるもの、 $R^3\sim R^6$ のうち3つが水素で、

残り1つがナトリウムであるもの、または3つが水素で、残りの1つがアンモニウムであるもの、または $R^3 \sim R^6$ のうち2つが水素で、残りの2つがナトリウムであるもの、または2つが水素で、残りの2つがアンモニウムのものである。

本発明は、インターロイキン-6産生抑制剤または血小板増加抑制剤としての、一般式(I)



{式中、

(a) R^1 は水素、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基(アルキル基は炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキルである)であり、 R^2 が $\text{Ar}-\text{A} \cdots$ 、 $\text{Het}^1-\text{A} \cdots$ 、(ここで、 Ar は非置換または置換アリールであり、 Het^1 が環炭素原子を介して結合されている非置換または置換モノサイクリック5または6員モノアザ、ジアザ、若しくはチアザアリールであり、 \cdots は二重結合または単結合を表し、

A は $-(\text{D})b-(\text{CH}_2)c-$ [D は硫黄、酸素、 NR^7 (R^7 は水素または炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す)であり、 c は0~3の整数であり、 b は0または1である)]、または $-(\text{CH}=\text{CH})d-\text{CH}=(d$ は0または1であり、 A が $-(\text{CH}=\text{CH})d-\text{CH}=\text{CH}$ を表す場合、 R^1 は存在しない)であり、

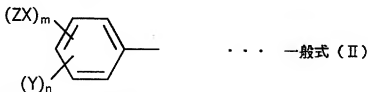
R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。または、

(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $\text{Ar}-\text{B}-$ 、 $\text{Het}^2-\text{B}-$ (ここで、 B はアルキレンであり、 Ar は前記定義に同じであり、 Het^2 は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている非置換または置換モノアザ、ジアザ、若

しくはチアザアリアルであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は、前記定義に同じ。)である)

により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物の使用に関する。

更に本発明は、一般式 (I) において (a) R^1 が水素、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基 (アルキル基は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキルである) であり、 R^2 が $A-r-A$ \cdots (ここで $A-r$ は一般式 (II))



[式中 Z は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基または、炭素原子数 6～15 の、フェニル (炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていても良い)、またはナフチル基を表し、 X は硫黄、酸素、窒素を表し、 Y は炭素原子数 1～8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、炭素原子数 2～8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数 3～8 のシクロアルキル基を表し、 m は 0～2、 n は 0～2 の整数を表す] である)、または $Het^1-A \cdots$ (ここで、 Het^1 が非置換チアゾールイルまたはピリジル、または低級アルキルにより置換されているチアゾールイルまたはピリジルである) であり、 \cdots は二重結合または単結合を表し、 A 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記定義に同じであり、または、

(b) R^1 は水素又はヒドロキシであり、 R^2 は $A-r-B$ または、 Het^2-B (ここで、 B は低級アルキレンであり、 $A-r$ は前記定義と同じ、 Het^2 は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている、非置換または低級アルキル置換イミダゾールイル、ピリジル、またはイミダゾ [1, 2- a] ピリジルである。) であるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれ

らの塩、またはそれらのいずれかの水和物のインターロイキン-6産生抑制剤または血小板増加抑制剤としての使用に関する。

上記一般式(II)で表されるArを有するメタンビスホスホン酸誘導体の置換基は、より具体的には以下の通りである。

置換基ZXのZとして用いられる炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素、もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-アミノエチル、2-N-メチルアミノエチル、2-N,N-ジメチルアミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アルコキシエチル、2-トリアルキルシロキシエチル、2-アミノプロピル、2-N-メチルアミノプロピル、2-N,N-ジメチルアミノプロピル、3-アミノプロピル、3-N-メチルアミノプロピル、3-N,N-ジメチルアミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-アルコキシプロピル、2-トリアルキルシロキシプロピルなどが挙げられる。また、他のZは炭素原子数6~15であり、フェニル、置換フェニル、ナフチルである。フェニル基の置換基として、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられ、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルコキシ基として、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である。置換基ZXの位置はオルト、パラ、メタである。

置換基Yの炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。炭素原子数2~8の直鎖または分岐鎖アルケニル基は、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニルなどが挙げられる。炭素原子数3~8のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。置換基Yの位置は特に限定されない。

Xは硫黄、酸素、窒素であり、m、nは0、1、2である。

本発明でインターロイキン-6産生抑制剤または血小板増加抑制剤として用いるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物は、一般式(I)において、

(a) R^1 は水素であり、 R^2 は非置換またはハロゲン置換フェニルチオ、アルキル置換フェニルチオ、アルコキシ置換フェニルチオ、アルキルチオ置換フェニルチオ、非置換またはハロゲン置換フェノキシ、アルキル置換フェノキシ、アルコキシ置換フェノキシ、またはアルキルチオ置換フェノキシ、非置換またはハロゲン置換ピリジルチオ、アルキル置換ピリジルチオ、アルコキシ置換ピリジルチオ、アルキルチオ置換ピリジルチオであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記定義に同じであり、または

(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $He t^2-B-$ （ここで、BはC1-C7アルキレンであり、 $He t^2$ は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている非置換または低級アルキル置換イミダゾールイル、ピリジル、またはイミダゾ[1, 2-a]ピリジルである。）であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記定義に同じ、であるものが好ましい。

より好ましくは、一般式(I)において、

(a) R^1 は水素であり、 R^2 は非置換またはクロロ置換フェニルチオ、C1-C8のアルキル置換フェニルチオ、C1-C8のアルコキシ置換フェニルチオ、C1-C8のアルキルチオ置換フェニルチオ、非置換またはクロロ置換フェノキシ、C1-C8のアルキル置換フェノキシ、C1-C8のアルコキシ置換フェノキシ、C1-C8のアルキルチオ置換フェノキシ、2-または3-または4-ピリジルチオであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記定義に同じであり、または

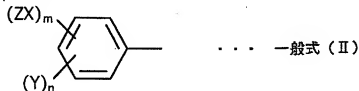
(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は、 $He t^2-B-$ （ここで、Bはメチレン、エチレン、プロピレンまたはベンチレンであり、 $He t^2$ はイミダゾール-1-イル、イミダゾール-3-イル、イミダゾール-4-イル、イミダゾール-5-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、5-メチルイミダゾール-2-イル、4-メチルイミダゾール-5-イル、2-若しくは3-ピリジル、またはイミダゾ[1, 2-a]ピリジル-3-イルである。）であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は前記定義に同じであり、または

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

⁵、R⁶は前記定義に同じであるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物である。

更に好ましくは、一般式 (I) において、R¹は水素、炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基 (アルキル基は炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキルである) であり、R²はAr-A
 ... (ここでArは一般式 (II))



[式中Zは炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基を表し、Xは硫黄を表し、Yは炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、炭素原子数 2~8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数 3~8 のシクロアルキル基を表し、mは 1、nは 0 または 1 を表す] である)、であり、... は単結合を表し、R³、R⁴、R⁵、R⁶は前記定義に同じであるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物である。

一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸誘導体の中でも、1-ヒドロキシ-2- (イミダゾール-1-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (イミダゾール-3-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (イミダゾール-4-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (イミダゾール-5-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-3- (イミダゾール-4-イル) プロパン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (4-メチルイミダゾール-5-イル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (3-ピリジル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、2- (2-ピリジル) エタン-1、1-ビスホスホン酸、(2-ピリジルチオ) メタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)

エタン-1、1-ビスホスホン酸、フェノキシメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-クロロフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メトキシフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸から選ばれるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物が好ましい。

本発明の特定の態様は、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1、1-ビスホスホン酸、2-(2-ピリジル)エタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-クロロフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メトキシフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1、1-ビスホスホン酸、から選ばれるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物により表される。

一般式(I)で表されるメタンビスホスホン酸誘導体は、先述の通り既知であり、または、それ自体、既知の方法で製造することが出来る。従って、例えば、一般式(I)の化合物であって、式中、 R^1 が水素であり、そして R^2 が $Ar-S-$ であるものはメタンビスホスホン酸テトラ低級アルキルを強金属塩基、例えば NaH の存在下、式 $Ar-S-S-Ar$ のジスルフィドと反応させ、続いて得られたテトラ低級アルキルエステルを加水分解することによって得ることが出来る。

本発明に関わる一般式(I)で表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物は、インターロイキン-6産生抑制剤として有用であり、インターロイキン-6が関与する疾患、例えば血小板増多症、炎症性疾患、免疫応答異常疾患、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、高カルシウム血症、多発性骨髄腫、悪液質、腎炎、全身性エリテマトーデス、心房粘膜炎、キャッスルマン症候群、川崎病、乾癬の疾病の予防、治療への効果が期待できる。

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

また、本発明に関わる一般式(Ⅰ)で表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物は、血液中の血小板数の異常な増加を抑制し、血小板増加抑制剤として、血小板増多症すなわち原発性血小板血症、続発性血小板増多症、反応性血小板増多症の予防、治療への効果が期待でき、これらに伴う末梢における虚血、一過性の脳虚血等の血栓症状、および紫斑、皮下出血、鼻出血、血便、歯肉出血、頭蓋出血等の出血症状、心筋梗塞や脳梗塞といった大血管の梗塞等の予防、治療に有用である。

本発明のメタンビスホスホン酸誘導体を、インターロイキン-6産生抑制剤または血小板増加抑制剤として用いる場合、そのまましくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤などの経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤などの非経口投与のいずれであっても良い。投与量は、投与対象、投与ルート、症状などによって異なるが、約0.1mg~5g程度、好ましくは1mg~2g程度であり、これを1日1~数回に分けて、または1回/1日~7日の割合で経口または非経口投与する。

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【実施例】

実施例1：ヒト末梢血単核球からのインターロイキン-6産生の抑制

披検薬剤として(4-メチルチオフェニル)チオメタンビスホスホン酸二ナトリウム塩(以下「化合物1」とする)を用いて以下の薬理試験を行った。健常ヒト男子よりヘパリンを抗凝固剤として採血を行い、比重遠心法にて末梢血単核球を分離した。この単核球を無血清培地(AIM-V)にて 2.5×10^5 cells/mlに調製し、LPS(10 μ g/ml)および化合物1を添加して37 $^{\circ}$ C、5% CO₂インキュベータ内で24時間培養を行った。培養終了後遠心分離して上清を回収した。

回収した培養上清中のインターロイキン-6濃度をHS Human IL-6 Immunoassay(R&D社製)を用いて測定した。

得られた測定結果を表1に示す。なお、表1にはLPS刺激を行わなかった時の値を、未刺激時として表示する。

表 1

| | インターロイキン6 濃度(pg/ml) |
|------------------------------------|------------------------|
| 未刺激時 | 160 |
| LPS刺激のみ | 35400 |
| LPS刺激 + 化合物 1 (10^{-4} M) | 28400 |

表 1 より明らかな様に、LPS刺激によるヒト末梢単核球のインターロイキン-6 の産生は化合物 1 の添加により抑制された。

実施例 2 : ラットアジュバント関節炎に伴うインターロイキン-6 の抑制

結核菌 (*Mycobacterium Butyricum*) 乾燥死菌体アジュバント 0.1mg を流動パラフィン 0.1ml に懸濁させ、ルイス (Lewis) 系雌性ラット 8 週齢の左後肢足趾皮内に注射した。化合物 1 は、溶媒として滅菌蒸留水に溶解して、体重 1kg あたり 0.5mg の割合でアジュバント処置 9 日後から 2 週間連日皮下投与した。対照群として滅菌蒸留水を皮下投与した。アジュバント処置日から 37 日目に血清を採取した。

採取した血清中のインターロイキン-6 の濃度をマウス形質細胞腫株である 7TD1 細胞の増殖活性を用いて測定した。すなわち、得られた血清を 96 穴プレート中 50 μ l の容量で 10% 牛胎児血清および 50 μ M の 2-メルカプトエタノールを含む RPMI1640 培地により 2 倍系列希釈を行った。ここにあらかじめ 2×10^4 cells/ml の濃度に調整しておいた 7TD1 細胞を 50 μ l ずつ添加した。この状態で細胞を 72 時間培養し、細胞の増殖率でインターロイキン-6 活性を求めた。細胞増殖は培養終了 4 時間前に、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミドを添加し生細胞のミトコンドリアにより還元されて生じる色素の 595nm の吸光度を指標に、ヒトインターロイキン-6 の標品 (蛋白量 1pg あたり 1 ユニットの活性とする) により作成した検量線から、サンプル中のインターロイキン-6 の濃度をユニット数として算出した。

得られた測定結果を、平均値 \pm 標準誤差にて表 2 に示す。なお、表 2 には、ア

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

ジュバントを処置しなかったラットの結果も非処置群として併記する。また、表には、スチューデント (Students) Tテストに従う統計学的検定結果 (アジュバント非処置群に対する) を††印 (危険率 $p<0.01$) として表し、さらにダンネット (Dunnett) 検定に従う統計学的結果 (溶媒投与群に対する) を**印 (危険率 $p<0.01$) として示す。

表 2

| | 例数 | インターロイキン6 濃度 (U/ml) |
|--------------------------------|----|------------------------|
| アジュバント 非処置 | 6 | 23.45±23.45 |
| アジュバント 処置 + 溶媒投与 | 6 | 3134.15±654.8†† |
| アジュバント 処置 + 化合物 1 を投与 | 6 | 179.36±78.16** |

上記表2より明らかなように、アジュバントの処置により血清中のインターロイキン-6濃度はアジュバント非処置群と比較して有意に上昇し、これに対して化合物1投与群では血清中のインターロイキン-6活性の有意な抑制効果が確認された。

実施例3：ラットアジュバント関節炎に伴う血小板増加の抑制

結核菌 (*Mycobacterium Butyricum*) 乾燥死菌体アジュバント0.1mgを流動パラフィン0.1mlに懸濁させ、ルイス (Lewis) 系雌性ラット8週齢の左後肢足趾皮内に注射した。化合物1は、溶媒として滅菌蒸留水に溶解して、体重1kgあたり2.5mgの割合でアジュバント処置8日後から4週間連日皮下投与した。対照群として滅菌蒸留水を皮下投与した。アジュバント処置日から36日目に血液を採取し、末梢血中の血小板数を測定した。

得られた測定結果を、平均値±標準誤差にて表3に示す。なお、表3には、アジュバントを処置しなかったラットの結果も非処置群として併記する。また、表

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

には、スチューデント (Students) Tテストに従う統計学的検定結果 (アジュバント非処置群に対する) を**印 (危険率 $p<0.01$) として表し、さらにダンネット (Dunnett) 検定に従う統計学的結果 (溶媒投与群に対する) を**印 (危険率 $p<0.01$) として示す。

表 3

| | 例数 | 血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) |
|--------------------------------|----|---------------------------------------|
| アジュバント 非処置 | 6 | 62.0 \pm 1.07 |
| アジュバント 処置 + 溶媒投与 | 6 | 103.9 \pm 3.57' |
| アジュバント 処置 + 化合物 1 を投与 | 6 | 74.4 \pm 2.32** |

上記表 3 より明らかなように、アジュバントの処置により末梢血中の血小板数はアジュバント非処置群と比較して有意に増加し、これに対して化合物 1 投与群では血小板数の有意な低下が確認された。

産業上の利用可能性

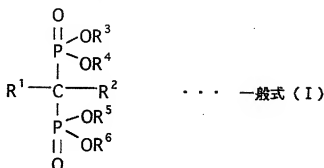
一般式 (I) で表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物は、インターロイキン-6 産生抑制剤として有用であり、インターロイキン-6 が関与する疾患、例えば血小板増多症、炎症性疾患、免疫応答異常疾患、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、高カルシウム血症、多発性骨髄腫、悪液質、腎炎の疾病の予防、治療への効果が期待できる。

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、

(a) R^1 は水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキルである）であり、 R^2 は $\text{Ar}-\text{A} \cdots$ 、 $\text{Het}^1-\text{A} \cdots$ 、（ここで、 Ar は非置換または置換アリールであり、 Het^1 は環炭素原子を介して結合されている非置換または置換モノサイクリック5または6員モノアザ、ジアザ、若しくはチアザアリールであり、 \cdots は二重結合または単結合を表し、

A は $-(\text{D})^b-(\text{CH}_2)^c-$ [D は硫黄、酸素、 NR^7 (R^7 は水素または炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表す)であり、 c は0～3の整数であり、 b は0または1である]、または $-(\text{CH}=\text{CH})^d-\text{CH}=(\text{dは0または1であり、Aが}-(\text{CH}=\text{CH})^d-\text{CH}=$ を表す場合、 R^1 は存在しない)であり、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素、炭素原子数1～8の直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいは薬理学的に許容される陽イオンであり、同一または異なってもよい。または、

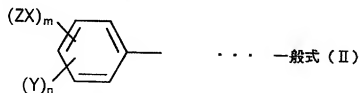
(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $\text{Ar}-\text{B}-$ 、 $\text{Het}^2-\text{B}-$ （ここで、 B はアルキレンであり、 Ar は前記定義に同じであり、 Het^2 は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている非置換または置換モノアザ、ジアザ、若しくはチアザアリールであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は、前記定義に同じ。）である

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

により表されるメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物、を有効成分とするインターロイキン-6産生抑制剤。

2. 一般式 (I) において (a) R^1 が水素、炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキルシロキシ基（アルキル基は炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキルである）であり、 R^2 が $Ar-A \cdots$ （ここで Ar は一般式 (II)



[式中 Z は炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖で、無置換または窒素、酸素もしくは珪素原子の置換基を有するアルキル基または、炭素原子数 6~15 の、フェニル（炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ハロゲン、または水酸基で置換されていても良い）、またはナフチル基を表し、 X は硫黄、酸素、窒素を表し、 Y は炭素原子数 1~8 の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、炭素原子数 2~8 の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数 3~8 のシクロアルキル基を表し、 m は 0~2、 n は 0~2 の整数を表す] である）、または $Het^1-A \cdots$ （ここで、 Het^1 は非置換チアゾールイルまたはピリジル、または低級アルキルにより置換されているチアゾールイルまたはピリジルである）であり、 \cdots は二重結合または単結合を表し、 A 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項 1 記載の定義に同じであり、または、

(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $Ar-B$ 又は、 Het^2-B （ここで、 B は低級アルキレンであり、 Ar は前記定義と同じ、 Het^2 は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている、非置換または低級アルキル置換イミダゾールイル、ピリジル、またはイミダゾ [1, 2-a] ピリジルである。）である請求項 1 に記載のインターロイキン-6 産生抑制剤。

WO 00/38693

PCT/JP99/03346

3. 一般式 (I) において、

(a) R^1 は水素であり、 R^2 は非置換またはハロゲン置換フェニルチオ、アルキル置換フェニルチオ、アルコキシ置換フェニルチオ、アルキルチオ置換フェニルチオ、非置換またはハロゲン置換フェノキシ、アルキル置換フェノキシ、アルコキシ置換フェノキシ、またはアルキルチオ置換フェノキシ、非置換またはハロゲン置換ピリジルチオ、アルキル置換ピリジルチオ、アルコキシ置換ピリジルチオ、アルキルチオ置換ピリジルチオであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項 1 記載の定義に同じであり、または

(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $\text{Het}^2\text{-B-}$ (ここで、B は C1-C7 アルキレンであり、 Het^2 は環炭素原子または環窒素原子を介して結合されている非置換または低級アルキル置換イミダゾールイル、ピリジル、またはイミダゾ [1, 2-a] ピリジルである。) であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項 1 記載の定義に同じ、である請求項 1 に記載のインターロイキン-6 産生抑制剤。

4. 一般式 (I) において、

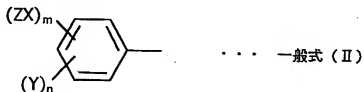
(a) R^1 は水素であり、 R^2 は非置換またはクロロ置換フェニルチオ、C1-C8 のアルキル置換フェニルチオ、C1-C8 のアルコキシ置換フェニルチオ、C1-C8 のアルキルチオ置換フェニルチオ、非置換またはクロロ置換フェノキシ、C1-C8 のアルキル置換フェノキシ、C1-C8 のアルコキシ置換フェノキシ、C1-C8 のアルキルチオ置換フェノキシ、2-または3-または4-ピリジルチオであり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項 1 記載の定義に同じであり、または

(b) R^1 は水素またはヒドロキシであり、 R^2 は $\text{Het}^2\text{-B-}$ (ここで、B はメチレン、エチレン、プロピレンまたはペンチレンであり、 Het^2 はイミダゾール-1-イル、イミダゾール-3-イル、イミダゾール-4-イル、イミダゾール-5-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、5-メチルイミダゾール-2-イル、4-メチルイミダゾール-5-イル、2-若しくは3-ピリジル、またはイミダゾ [1, 2-a] ピリジル-3-イルである。) であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項 1 記載の定義に同じである請求項 1 に記載のインターロイキン-6 産

WO 00/38693
生抑制剤。

PCT/JP99/03346

5. 一般式 (I) において、 R^1 が水素、炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基、水酸基またはトリアルキシロキシ基（アルキル基は炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキルである）であり、 R^2 が $Ar-A \cdots$ （ここで Ar は一般式 (II)）



[式中Zは炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基を表し、Xは硫黄を表し、Yは炭素原子数1~8の直鎖または分岐鎖アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、炭素原子数2~8の直鎖または分岐鎖アルケニル基または炭素原子数3~8のシクロアルキル基を表し、mは1、nは0または1を表す]である）、であり、...は単結合を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は請求項1記載の定義に同じである請求項1に記載のインターロイキン-6産生抑制剤。

6. メタンビスホスホン酸誘導体が、1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-1-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-3-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-4-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-5-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-3-（イミダゾール-4-イル）プロパン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（1-メチルイミダゾール-2-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（4-メチルイミダゾール-5-イル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（3-ピリジル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、2-（2-ピリジル）エタン-1、1-ビスホスホン酸、（2-ピリジルチオ）メタン-1、1-ビスホスホン酸、1-ヒドロキシ-2-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）エタン-1、1-ビスホスホ

ン酸、フェノキシメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-クロロフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メトキシフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸、(4-メチルチオフェニル)チオメタン-1、1-ビスホスホン酸から選ばれる化合物である請求項1に記載のインターロイキン-6産生抑制剤。

7. 対象疾患が炎症性疾患または免疫応答異常疾患である請求項1から5記載のインターロイキン-6産生抑制剤。

8. 対象疾患が骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、高カルシウム血症、多発性骨髄腫、悪液質、腎炎、または全身性エリテマトーデスである請求項1または2記載のインターロイキン-6産生抑制剤。

9. 請求項1から6に記載のメタンビスホスホン酸誘導体、そのエステル、医薬として許容されるそれらの塩、またはそれらのいずれかの水和物、を有効成分とする血小板増加抑制剤。

10. 対象疾患が血小板増多症である請求項9記載の血小板増加抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁸ A61K31/66, A61K31/675

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁸ A61K31/66, A61K31/675

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | EP, 594857, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 4 May, 1994 (04. 05. 94), Claims & US, 5527940, A & US, 5683992, A & JP, 8-26048, A & WO, 93/05052, A1 | 1-10 |
| Y | EP, 603401, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 29 June, 1994 (29. 06. 94), Claims & JP, 5-194565, A & US, 5618804, A & WO, 94/01442, A1 | 1-10 |
| Y | JP, 1-160993, A (CIBA-Geigy AG.), 23 June, 1989 (23. 06. 89), Claims ; page 4, upper left column, upper right column & US, 4929606, A & EP, 317505, A1 | 1-10 |
| Y | JP, 59-42395, A (Sanofi), 8 March, 1984 (08. 03. 84), Claims & EP, 100718, A1 & US, 4746654, A & US, 4876248, A | 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
"E" considered to be of particular relevance
"L" earlier document but published on or after the international filing date
document which may throw doubt on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art
document member of the same patent family
"Z"

Date of the actual completion of the international search
13 September, 1999 (13. 09. 99)

Date of mailing of the international search report
28 September, 1999 (28. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03346

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | JP, 6-192094, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 July, 1994 (12. 07. 94), Par. No. [0007] (Family: none) | 1-10 |
| Y | JP, 9-506635, A (Korea Institute of Science and Technology), 30 June, 1997 (30. 06. 97), Page 4 & WO, 95/33473, A1 & EP, 759766, A1 | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03346

Concerning the expressions of claims:

The inventions of claims 7 and 8 are expressed as interleukin-6 production inhibitors taking inflammatory diseases and so on as the objective diseases. However, it can be also thought that interleukin-6 production inhibitors whose objective diseases are thus concretely specified substantially mean therapeutic agents for inflammatory diseases and so on. Accordingly, it should be kept in mind that the expressions of claims 7 and 8 may be considered as being so ambiguous that whether claims 7 and 8 relate to interleukin-6 production inhibitors or therapeutic agents for specific diseases such as inflammatory diseases cannot be judged.

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 |
|--|---|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ A61K31/66, A61K31/675 | | PCT/JP99/03346 |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ A61K31/66, A61K31/675 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | EP, 594857, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 4. 5月. 1994 (04. 05. 94) 特許請求の範囲 & US, 5527940, A & US, 5683992, A & JP, 8-26048, A & WO, 93/05052, A1 | 1-10 |
| Y | EP, 603401, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 29. 6月. 1994 (29. 06. 94) 特許請求の範囲 & JP, 5-194565, A & US, 5618804, A & WO, 94/01442, A1 | 1-10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | |
| 国際調査を完了した日 13. 09. 99 | | 国際調査報告の発送日 28.09.99 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03346

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | J P, 1-160993, A (ハーフ・バグ・アタッチメント) 23. 6月. 1989 (23. 06. 89) 特許請求の範囲、第4頁左上欄及び右上欄 & US, 4929606, A & EP, 317505, A1 | 1-10 |
| Y | J P, 59-42395, A (フイ) 8. 3月. 1984 (08. 03. 84) 特許請求の範囲 & EP, 100718, A1 & US, 4746654, A & US, 4876248, A | 1-10 |
| Y | J P, 6-192094, A (大塚製薬株式会社) 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) 第【0007】段落 (ファミリーなし) | 1-10 |
| Y | J P, 9-506635, A (コリアンステイユート・オブ・サイエンス・アンド・テクノロジー) 30. 6月. 1997 (30. 06. 97) 第4頁 & WO, 95/33473, A1 & EP, 759766, A1 | 1-10 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03346

・請求の範囲の記載に関して

請求の範囲 7, 8 には炎症性疾患等を対象疾患とするインターロイキン-6 産生抑制剤と記載されているが、このように対象疾患を具体的に特定した場合には実質的に炎症性疾患等の治療剤を意味するものとも考えられ、請求の範囲 7, 8 に記載の発明がインターロイキン-6 産生抑制剤であるのか、もしくは、炎症性疾患等の具体的な疾患の治療剤であるのか、が不明確とされる可能性がある点に留意されたい。